

BEST AVAILABLE COPY



MINISTERO DELL'INDUSTRIA DEL COMMERCIO E DELL'ARTIGIANATO
D.G.P.I. - UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE

N. 01247527

Il presente brevetto viene concesso per l'invenzione oggetto della domanda sotto specificata:

num. domanda	anno	U.P.I.C.A.	data pres. domanda	classifica
001146	91	MILANO	24/04/1991	A-61K

TITOLARE MEDEA RESEARCH S.R.L.
A MILANO

RAPPR. TE BIANCHETTI GIUSEPPE

INDIRIZZO STUDIO CONSULENZA BREVETTUALE SRL
VIA ROSSINI 8
20100 MILANO

TITOLO AGENTE ANTIARTERIOSCLEROTICO, SUA
PREPARAZIONE ED USO

INVENTORE QUADRO GIUSEPPE

Roma, 17 DICEMBRE 1994

IL DIRIGENTE
(GIOVANNA MORELLI)



MINISTERO DELL'INDUSTRIA DEL COMMERCIO E DELL'ARTIGIANATO
D.G.P.I. - UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE

N. 01247527

Il presente brevetto viene concesso per l'invenzione oggetto della domanda sotto specificata:

num. domanda	anno	U.P.I.C.A.	data pres. domanda	classifica
001146	91	MILANO	24/04/1991	A-61K

TITOLARE MEDEA RESEARCH S.R.L.
A MILANO

RAPPR. TE BIANCHETTI GIUSEPPE

INDIRIZZO STUDIO CONSULENZA BREVETTUALE SRL
VIA ROSSINI 8
20100 MILANO

TITOLO AGENTE ANTIARTERIOSCLEROTICO, SUA
PREPARAZIONE ED USO

INVENTORE QUADRO GIUSEPPE

Roma, 17 DICEMBRE 1994

IL DIRIGENTE
(GIOVANNA MORELLI)

PROSPETTO A

RIASSUNTO INVENZIONE CON DISEGNO PRINCIPALE, DESCRIZIONE E RIVENDICAZIONE

NUMERO DOMANDA 1191 00 1146

REG. A

DATA DI DEPOSITO

24/04/1991

DATA DI RILASCIO

11/11/1111

NUMERO BREVETTO

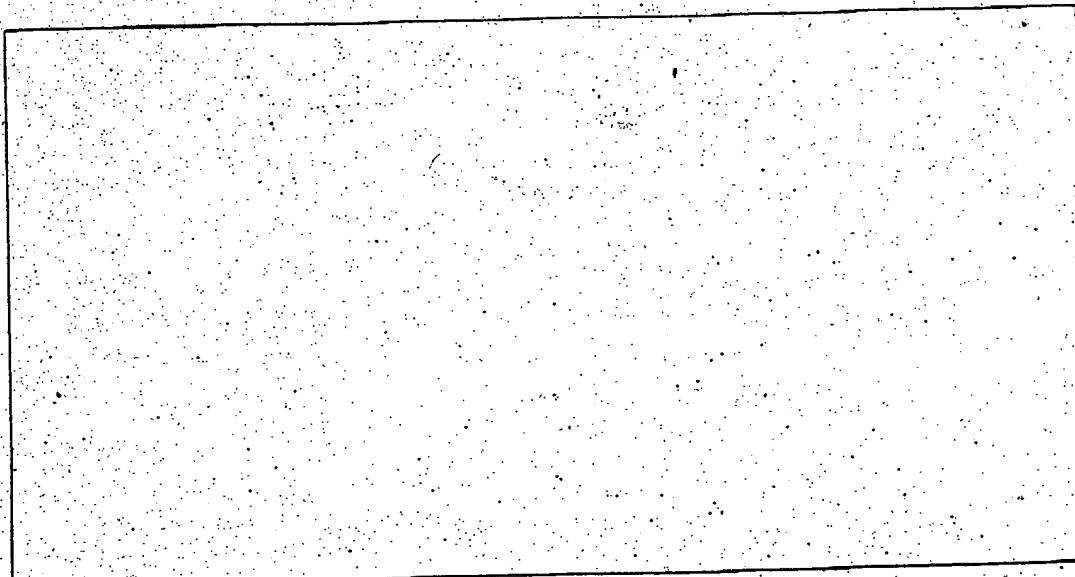
D. TITOLO

"Agente antiarteriosclerotico, sua preparazione ed uso"

L. RIASSUNTO

Si descrive l'acido 3-acetossitiofen-2-carbossilico, un procedimento per la sua preparazione ed il suo uso in terapia umana.

M. DISEGNO



3449 M. Descrizione dell'invenzione industriale avente per titolo:

MS/ar "AGENTE ANTIARTERIOSCLEROTICO, SUA PREPARAZIONE ED USO"

a nome: MEDEA RESEARCH S.r.l.

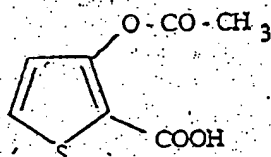
24 APR. 1991

A. MILANO

* * *

MI 91 A/01146

La presente invenzione ha per oggetto l'acido 3-acetossi-tiofen-2-carbossilico, di seguito designato come MR-2058, di formula



(I)

e i suoi sali farmaceuticamente accettabili. L'invenzione fornisce anche un procedimento per la sua preparazione, composizioni farmaceutiche che lo contengono, e suo impiego nella preparazione di farmaci utili nel trattamento della arteriosclerosi.

Il composto in oggetto è caratterizzato dalla presenza di una funzione carbossilica; rientrano perciò nell'ambito dell'invenzione anche tutti i possibili sali dell'acido con basi organiche e inorganiche non tossiche e farmaceuticamente accettabili. Esempi di tali sali sono quelli di sodio, potassio, calcio, ferro, zinco; dietiletanolamina, morfolina, piperidina, trietilamina.

La migrazione e la proliferazione delle cellule muscolari lisce della parete arteriosa (CML) rappresentano gli eventi fondamentali nella patogenesi delle principali malattie cardiovascolari quali l'ipertensione, l'aterosclerosi e le sindromi di accelerata aterosclerosi che si riscontrano dopo un intervento di bypass coronarico e di angioplastica.

E' quindi molto attiva la ricerca di sostanze che siano in grado di interferire con tali processi.

E' stato ora trovato che MR-2058 è sorprendentemente dotato di attività inibente la proliferazione delle CML della parete arteriosa, e nel corso della sperimentazione farmacologica, si è trovato che esso rivela anche altre interessanti proprietà fisiologiche.

Effetti antiarteriosclerotici

MR-2058 ha dimostrato una notevole capacità di inibire la proliferazione delle CML di aorta di rattò in test condotti secondo la metodica descritta da Bernini et al. (Pharm. Res. 1, 27-35, 1990).

Attività antiaggregante piastrinica

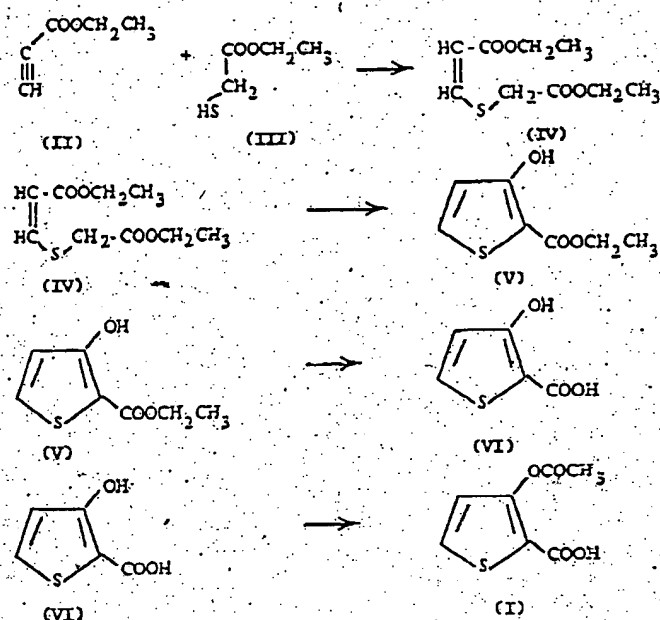
Nel test condotti secondo Garbin et al. (Pharmacol. Res. Comm. Vol. 15, No. 1, 1983), MR-2058 ha posto in evidenza una attività antiaggregante piastrinica paragonabile a quella esercitata dall'acido acetil-salicilico.

Attività antitrombotica

E' stato adottato il modello sperimentale descritto da Kohler e coll. (Tromb. Res. 9, 67-80; 1976), che consiste nel valutare la percentuale di protezione dalla morte indotta da acido arachidonico nel topo.

Nel gruppo di animali trattati con MR-2058 è stato possibile osservare una elevata percentuale di inibizione della trombosi in misura altamente significativa rispetto ai controlli e superiore a quella dei farmaci usati come riferimento.

Il composto MR-2058 viene preparato secondo il procedimento qui schematizzato, che costituisce anch'esso oggetto dell'invenzione:



Il propiolato di etile (II) viene condensato con il tioglicolato di etile (III) in rapporto equimolare. Il composto (IV) così ottenuto, viene ciclizzato a 3-idrossitiofen-2-carbossilato di etile (V); la successiva saponificazione dell'estere e l'acetilazione del gruppo idrossi in posizione 3, portano all'ottenimento di MR-2058 (I).

La reazione tra (II) e (III) viene condotta in un mezzo costituito da una fase omogenea acquoso-organica comprendente un solvente organico miscelato con acqua in varie proporzioni; possono essere impiegati solventi quali metanolo, etanolo, acetone, diossano, è preferito l'impiego della miscela etanolo-acqua in rapporto 1/1 (v/v). Tale reazione è assistita dalla presenza di un accettore di acidità, quale trimetilammina, trietilammina, piridina. Il composto III è presente nelle due forme isomere cis-trans; tuttavia la miscela dei due isomeri viene impiegata tale quale nel passaggio successivo.

La ciclizzazione di (IV) avviene via carbanione, e viene condotta secondo metodi convenzionali che prevedono tale tipo di intermedio di reazione, vale a dire in presenza di una base forte, quale un alcolato alcalino, ad esempio metilato di sodio, in solventi anidri, quali benzene, toluene, xilene.

La sintesi di (V) rappresenta un metodo alternativo a quello descritto in letteratura (Berichte 87, 841; 1954), il quale prevede la sintesi di (V) direttamente da propiolato e tioglicolato d'etile in benzene con etilato sodico con una resa del 30%. L'isolamento di (IV) e la sua successiva ciclizzazione hanno invece fornito (V) con una resa complessiva del 67%.

L'idrolisi di (V) a (VI) va condotta a una temperatura compresa tra 50 e 60°C; una temperatura maggiore provoca la formazione di parecchie peci mentre a temperature inferiore la reazione non procede. In letteratura (Berichte 87, 841; 1954) l'idrolisi condotta a 100°C fornisce (VI) con resa del 35%. Il prodotto (VI) è instabile e anche se protetto dall'aria e dalla luce, nel tempo si scurisce decomponendosi. Va quindi fatto reagire non appena sintetizzato.

Il seguente esempio illustra ulteriormente l'invenzione.

Esempio

Acido 3-acetossitiofen-2-carbossilico

1) 3-(2-Etossicarboniletile)tio-2-propenoato di etile

Ad una miscela costituita da 11,2 ml (0,1 moli) di tioglicolato d'etile, 100 ml di EtOH/H₂O (1/1 = v/v) e 5 gocce di trietilammina vengono aggiunti, goccia a goccia, 10,4 ml (0,1 moli) di propiolato di

etile. La miscela viene lasciata sotto agitazione a temperatura ambiente per 3 ore. Si evapora il solvente strippando le eventuali tracce di acqua con toluene. Si ottiene (IV) come liquido giallino. L'analisi NMR rivela la presenza dei due isomeri cis/trans in rapporto rispettivamente 77/23. Il prodotto viene utilizzato tal quale.

Resa: 22 g (quantitativa) NMR (CDCl_3): in accordo

TLC ($\text{Ph-CH}_3/\text{AcOEt} = 9/1$): unitario $R_f = 0,3$

2) 3-Iidrossitiofen-2-carbossilato di etile

Si sospendono 7 g (0,13 moli) di metilato di sodio in 80 ml di toluene anidro. Sotto energica agitazione si gocciolano 22 g (0,1 moli) di (IV) sciolti in 10 ml di toluene anidro.

Si lascia reagire a temperatura ambiente per un'ora, al termine della quale si ottiene una soluzione rossa. Questa viene raffreddata con ghiaccio e portata a pH 2 con HCl concentrato. Si lascia sotto agitazione per 10 minuti quindi si separano le due fasi. Quella acquosa viene estratta ancora con 20 ml di toluene. L'evaporazione del solvente dalla fase organica fornisce 21,3 g di un liquido arancio scuro che viene distillato a pressione ridotta, si raccoglie la frazione che passa a temperatura 115-120°C ($p = 20 \text{ mm Hg}$).

Si ottiene (VI) come liquido giallino.

Resa: 11,54 g (67%) (Lett. bp = 109°C/16 mm Hg) NMR (CDCl_3): in accordo

TLC ($\text{AcOEt} = 9/1$): unitario $R_f = 0,6$

3) Acido 3-idrossitiofen-2-carbossilico

Si gocciolano 11,54 g (0,0671 moli) di (V) in 85 ml di NaOH 4 N

acquosa. Terminata l'aggiunta si scalda in bagno a 60°C per 7 ore (soluzione marrone). Si raffredda la miscela con ghiaccio e si acidifica fino a pH 2 con HCl concentrato. Si ha la precipitazione di un solido che si filtra e si asciuga all'aria. Si ottiene (VI) come solido rosa chiaro.

Resa: 5 g (52%)

P.f.: 112-114°C dec. (lett. 108°C)

TLC (toluene/diossano/AcOH = 45/10/2): unitario $R_f = 0,25$

NMR ($CDCl_3$ + DMSO) e I.R. (nujol): in accordo

4) Acido 3-acetossitiofen-2-carbossilico

Una miscela costituita da 4,62 g (0,0321 moli) di (VI) e 7 ml di anidride acetica viene mantenuta sotto agitazione a temperatura ambiente per 6 ore. La soluzione marrone così ottenuta viene lavata con H_2O quindi estratta con etere etilico. La fase organica viene anidrificata ed evaporata. Il residuo ottenuto viene cromatografato su 150 g di gel di silice usando come eluente n-esano/etere etilico = 1/1. Il solido rosa ottenuto viene cristallizzato da etere diisopropilico.

Si ottiene (I) come solido quasi incolore.

Resa: 3,3 g (55%)

TLC (n-esano/etere etilico = 1/1): $R_f = 0,1$ unitario

(toluene/diossano/AcOH = 45/10/2): $R_f = 0,3$, leggera impurezza a R_f maggiore

I.R. (nujol): 1650 cm^{-1} ($\nu_c = O - COOH$) 1760 cm^{-1} ($\nu_c = O - CO - CH_3$)

Analisi elementare per $C_7H_6O_4S$

% teoriche C 45.16 H 3.23

% trovate C 45.23 H 3.28

NMR ($CDCl_3$) 2.3 δ s 3H ($-OOCCH_3$), 6.9 δ d 1H ($CH = CH-S$), 7.6 δ
d 1H ($CH = CH-S$), 7.7 δ segn.allargato 1H ($-COOH$).

Nota

Il prodotto (D) e il suo precursore (C) hanno praticamente lo stesso Rf in molti eluenti. Si differenziano per un diverso assorbimento dello iodio ((C) assorbe maggiormente). Quindi per seguire l'andamento della reazione (passaggio 4) in TLC, pur assorbendo i prodotti all'UV, occorre rivelare la TLC con vapori di iodio dopo aver fatto correre la lastrina per 2 volte in n-esano/etere etilico = 1/1.

La salificazione della funzione carbossile di (I) può essere condotta con i mezzi convenzionali noti nella tecnica. Sono stati così preparati i corrispondenti sali di sodio, potassio, etanolamina.

La presente invenzione comprende anche composizioni farmaceutiche che contengono il composto MR-2058 come principio attivo da solo o in miscela con opportuni veicoli ed eccipienti convenzionali secondo quanto, ad esempio, descritto in "Remington's Pharmaceutical Sciences Handbook" Mack. Pub. Co., N.Y. U.S.A.

Esempi di composizioni farmaceutiche sono capsule, sia molli che dure, compresse, eventualmente in forma gastroresistente o in forma a lenta cessione, polveri, soluzioni e sospensioni per somministrazione orale o parenterale, suppositori ed eventuali forme a rilascio controllato.

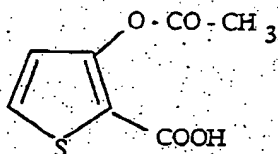
I veicoli farmaceutici possono essere eccipienti per forme solide, quali lattosio, talco, PVP, agenti di granulazione, quali stearato di magnesio; agenti sospendenti quali metilcellulosa e/o agenti tensioattivi quale poliossietilenstearato; conservanti, quali idrossibenzoati; aromatizzanti, edulcoranti.

Le composizioni dell'invenzione sono formulate preferibilmente in forme di dosaggio unitarie contenenti una quantità di composto MR-2058 tale da svolgere un'azione terapeuticamente efficace per il trattamento dell'arteriosclerosi.

Le dosi effettive e la loro frequenza di somministrazione saranno stabilite in conformità della patologia, secondo quanto stabilito dal medico.

RIVENDICAZIONI

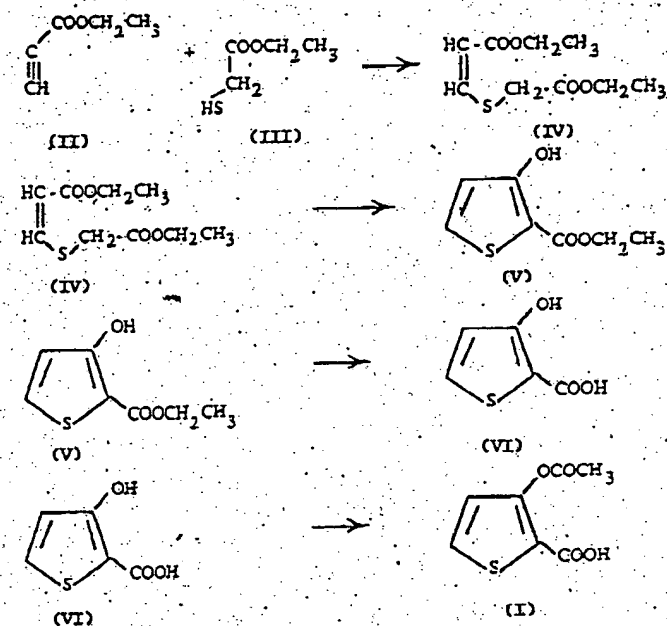
1. Acido 3-acetossitiofen-2-carbossilico di formula



(I)

e i suoi sali farmaceuticamente accettabili.

2. Procedimento per la preparazione del composto della rivendicazione 1 caratterizzato dal fatto che a) si condensa propiolato d'etile (II) con tioglicolato d'etile (III); b) si ciclizza l'intermedio (IV) così ottenuto a 3-idrossitiofen-2-carbossilato d'etile (V), che c) viene successivamente idrolizzato e acetilato alla funzione 3-idrossi, secondo lo schema seguente:



3. Procedimento secondo la rivendicazione 2 caratterizzato dal fatto che il propiolato di etile e il tioglicolato di etile vengono fatti reagire in una miscela di etanolo/acqua 1/1 (v/v) in presenza di trietilammina ed il composto ottenuto viene isolato dalla miscela di reazione, quindi ciclizzato a 3-idrossitiofen-2-carbossilato di etile via carbanione mediante l'impiego di metilato di sodio in toluene anidro.

4. Composizioni farmaceutiche contenenti i composti della rivendicazione 1 come principio attivo, eventualmente in miscela con veicoli ed eccipienti farmaceuticamente accettabili.

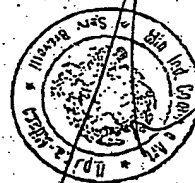
5. Uso dei composti della rivendicazione 1 come agenti terapeutici.

6. Uso dei composti della rivendicazione 1 nella preparazione di un medicamento per il trattamento della arteriosclerosi.

Milano, 24 aprile 1991

Il Mandatario
(Bianchetti Giuseppe)
dello Studio Consulenza Brevettuale s.r.l.

G. Bianchetti



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☒ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.